

氏名	更井啓
授与した学位	博士
専攻分野の名称	医学
学位授与番号	博甲第 4034 号
学位授与の日付	平成21年12月31日
学位授与の要件	医歯学総合研究科病態制御科学専攻 (学位規則第4条第1項該当)

学位論文題目 Endothelial barrier protection of FTY720 under hyperglycemic condition:  
Involvement of focal adhesion kinase, small GTPases and adherens junction proteins  
(高糖濃度条件下におけるFAK、smallGTPase、AJタンパクが関与するFTY720の内皮バリア保護機能について)

論文審査委員 教授 山本 和秀 教授 二宮 善文 准教授 安井 耕三

#### 学位論文内容の要旨

近年、スフィンゴシン1リン酸(S1P)は内皮細胞バリア強化因子として注目されてきた。FTY720は新しい免疫抑制剤として開発されたS1Pアナログであるが、リン酸化されると、S1P受容体と結合し、S1Pと同様の生物学的作用を示す為、内皮バリア機能を強化する。FTY720が高糖濃度下において血管内皮バリアを増強するか解明する為、高糖濃度下(30mM)にて培養した正常ヒト末梢血管内皮細胞(HMVEC)をFTY720にて3時間刺激した。FTY720はFocal adhesion kinase(FAK)の細胞周辺への再分布を伴う細胞辺縁のアクチンリング形成と細胞間接着タンパク誘導を示した。またFTY720は正常・高糖濃度双方において細胞間電気抵抗も増強させたことから内皮細胞バリアの増強が示唆された。FTY720はS1Pと同様にFAKチロシン残基Y576をY397,Y925のリン酸化無しにリン酸化した。さらにFTY720は高糖濃度においても正常糖濃度と同様なFAKチロシン残基Y397,Y576,Y925リン酸化パターンを示した。また高糖濃度においても、FTY720はsmallGTPaseであるRac活性を上昇する。一方高糖濃度にて上昇においてRho活性を基底レベルに戻した。siRNAによってRacタンパクを阻害すると、FAKチロシン残基Y576のリン酸化は消失した。これらの結果は培養内皮細胞に対するFTY720の高糖濃度バリア保護機能を示唆している。以上より、FTY720は糖尿病血管障害に対する治療薬になりえる可能性がある。

#### 論文審査結果の要旨

微小血管の透過性亢進は糖尿病血管障害の原因の一つである。本研究では、スフィンゴシン1リン酸(S1P)が内皮細胞バリア強化作用を有することに注目し、S1PアナログであるFTY720が高糖濃度下のヒト末梢血管内皮細胞に対して血管内皮バリア増強作用を有するかにつき検討した。その結果、FTY720はfocal adhesion kinaseの細胞周囲への再分布を伴うアクチンリング形成と細胞間接着タンパクの誘導を示した。また細胞間電気抵抗も増強させたことから、内皮細胞バリア増強が示唆された。さらにFTY720はFAKチロシン残基Y576をリン酸化し、smallGTPaseであるRac活性を上昇した。siRNAによってRacタンパクを阻害するとFAKチロシン残基Y576のリン酸化は消失した。以上より、FTY720は高糖濃度における内皮バリア保護機能を有し、糖尿病血管障害に対する治療薬になりえる可能性を示した。

よって本研究者は博士(医学)の学位を得る資格があると認める。